

торных реакций изолированных препаратов аорты с и без эндотелия превышали таковые в контроле.

Таким образом, воздействие γ -излучения в дозе 1 Гр приводит к существенному изменению функционального состояния локальной РАС, что вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении синтеза релаксирующих факторов, в частности, NO, усилении вазоконстрикторных эффектов Анг II и активности АПФ. Выраженность и длительность данных процессов во многом определяются способностью к эффективной репарации пострадиационных изменений, которая различна на разных стадиях онтогенеза.

Литература

1. Taddei S., Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors // Clin. Exp. Hypertension. - 1996. - V.18 (3-4). P. 323-335.
2. Luscher T.F. Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. - 1997. - V.20 (11, Suppl.2). P. 110-113.
3. Touyz R.M., Schiffrin E.L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells // Pharmacol. Rev. - 2000. - V.52 (4). - P. 639-672.
4. Leite R., Esteveao R., Resende A.C., Salgado M.C.O. Role of endothelium in angiotensin II formation by the rat aorta and mesenteric arterial bed // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1997. - V.30 (5). - P. 649-656.

РОЛЬ NO-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПОСТРАДИАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И КОРОНАРНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Суворова Т.А., Лобанок Л.М.

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск

Введение

Сердце считается высокорезистентным органом. Вместе с тем, выполненные к настоящему времени исследования указывают на изменение функционального состояния сердечной мышцы и регуляторного аппарата системы кровообращения при действии ионизирующего излучения в относительно малых дозах [1]. Большинство лучевых повреждений сердца обусловлено действием радиации на коронарные сосуды и вторичными изменениями миокардиальной ткани, а также опосредован-

ным влиянием ионизирующего излучения на функцию кардиомиоцитов. Одним из важнейших регуляторов функционального состояния сердца и коронарных сосудов является NO. Целью данной работы было изучение NO-опосредованных механизмов адрен- и холинергической регуляции коронарного потока и сократительной функции сердца после воздействия на организм γ -излучения в дозе 1 Гр.

Материалы и методы исследований

Эксперименты выполнены на белых крысах-самках в возрасте 6-8 месяцев. Животных подвергали однократному воздействию γ -излучения на установке "ИГУР" при мощности дозы 9×10^{-4} Гр/с. Эксперименты проводили на 10-е сутки пострadiaционного периода. Под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг) сердца изолировали по методу Лангендорфа и перфузировали в условиях постоянного давления (60 мм.рт.ст.) оксигенированным раствором Кребса-Хензелейта при pH=7,4 и $t=37^{\circ}\text{C}$. Регистрировали: внутрижелудочковое давление (P_{max} , мм рт.ст.), скорости его нарастания ($+dP/dt_{\text{max}}$ мм рт.ст./с) и падения ($-dP/dt_{\text{max}}$, мм рт.ст./с), объемную скорость коронарного потока (ОСКП, мл/мин.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, сокр./мин.). При исследовании NO-опосредованных механизмов регуляции функционального состояния сердца в перфузионный раствор вводили блокатор NO-синтазы N^{G} nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 5×10^{-6} М). Для стимуляции адрен- и холинергических рецепторов использовали норадреналин (НА) в концентрациях 5×10^{-8} М - 10^{-6} М и карбахолин (КХ) в концентрациях 10^{-9} - 10^{-6} М.

Результаты и их обсуждение

Скоростно-силовые показатели инотропной функции изолированного сердца облученных животных снижаются: P_{max} - на 11%, $+dP/dt_{\text{max}}$ - на 10 % и $-dP/dt_{\text{max}}$ - на 20 % ($P < 0,05$), в то время как хронотропная функция сердца существенно не отличается от контроля. Роль NO в регуляции коронарного потока не изменяется, а NO-опосредованная регуляция инотропной функции сердца в пострadiaционный период подвергается модификации: скоростно-силовые показатели биомеханической функции сердца снижаются; при блокаде NO-синтазы L-NAME данные показатели не отличаются от соответствующего контроля.

Установлено, что в основе ряда пострadiaционных изменений функции сердца лежат нарушения в различных звеньях его адренергической регуляции. У облученных животных при действии НА отмечается снижение показателей хроно- и инотропной функции сердца и

ОСКП: концентрационные кривые, отражающие динамику этих характеристик, смещены вниз (рисунок). Снижение хроно- и инотропного ответа сердца на адренергическую стимуляцию в пострадикационный период может быть обусловлено уменьшением плотности соответствующих рецепторных структур, их сродства к агонистам, а также гормон-стимулируемой активности аденилатциклазы и, соответственно, синтеза цАМФ. Интересным представляется тот факт, что у контрольных животных на фоне блокады синтеза NO и у облученных без блокады синтеза NO динамика функциональных показателей изолированного сердца при действии НА практически совпадала (см. рис. 1). Можно предположить, что после острого облучения в дозе 1 Гр происходит либо нарушение рецептор-опосредованного высвобождения NO, либо его инактивация радикалами, образующимися вследствие фазных изменений антиоксидантно-прооксидантного равновесия в постлучевой период.

Установлено уменьшение отрицательного инотропного эффекта агониста М-холинергических рецепторов КХ в пострадикационный период (см. рис.). Менее выраженное снижение показателей инотропной функции сердца у облученных животных сопровождается угнетением вазоконстрикторной реакции коронарных сосудов на КХ. Результаты исследований реактивности изолированной аорты [2] и коронарного потока при действии КХ дают основание предполагать, что эндотелий-зависимые дилататорные влияния на коронарные сосуды в пострадикационный период увеличиваются и вносят существенный вклад в общую реакцию коронарного русла.

Исследования с применением блокатора синтеза NO показывают, что снижение констрикторных эффектов КХ в пострадикационный период может быть обусловлено усилением не только NO-опосредованных механизмов, но и регуляторных влияний со стороны других вазодилаторных метаболитов эндотелиального происхождения: эндотелиального гиперполяризующего фактора (возможно в виде H_2O_2) и простацилина, а также изменением инотропной функции. При ингибировании эндогенного синтеза NO устраняется его положительное инотропное влияние, вследствие чего и увеличивается отрицательный инотропный эффект КХ. Так как прирост отрицательного инотропного эффекта КХ на фоне L-NAME в пострадикационный период существенно ниже такового в контроле, предполагается, что наряду с изменением чувствительности и плотности М-холинорецепторов после облучения существенно снижается NO-опосредованная регуляция инотропной функции миокарда.

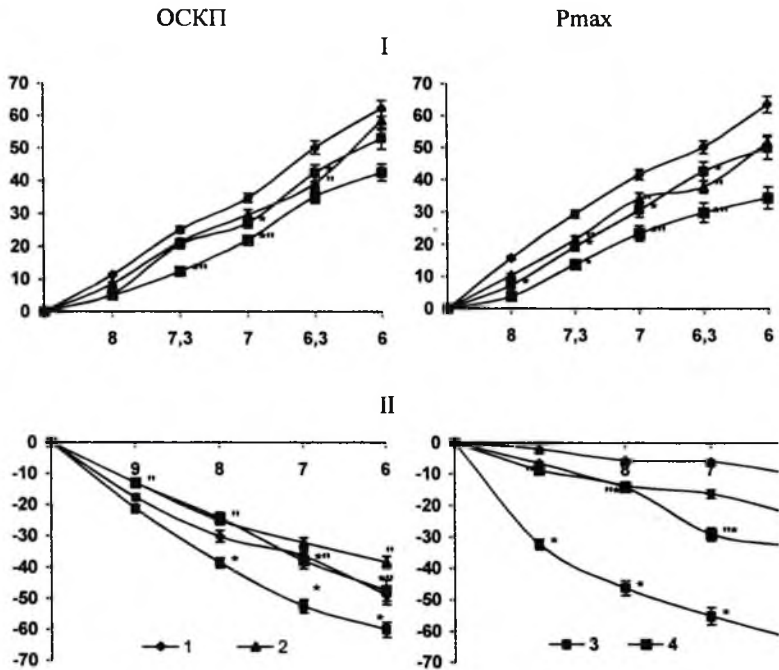


Рис. 1. Динамика ОСКП и P_{\max} изолированного сердца облученных и необлученных крыс при стимуляции адренорецепторов норадреналином (I) и карбахолином (II) на фоне блокады синтеза NO L-NAME. По оси абсцисс – отрицательный логарифм концентрации агониста, $-\lg M$; по оси ординат – величина эффекта, %. Обозначения: 1-контроль, 2-облучение, 3- блокада синтеза NO у контрольных животных, 4-блокада синтеза NO у облученных животных. * - различия достоверны по отношению к соответствующим условиям без L-NAME ($P \leq 0,05$); ** - различия достоверны по отношению к соответствующим условиям без облучения ($P \leq 0,05$).

Таким образом, воздействие γ -излучения в дозе 1 Гр модифицирует механизмы нейрогормонального контроля функционального состояния сердца. В наступающих пострадикационных изменениях важная роль принадлежит NO-опосредованной регуляции коронарного потока и биомеханической функции миокарда.

Литература

1. Москалев Ю.И. Отдалённые последствия воздействия ионизирующих излучений. - М.: Медицина. - 1991. – С.464.
2. Лукша Л.С. Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилаторных реакций артериальных сосудов в пострadiaционный период // Автореф. дисс. ... канд. биол. наук./ ИРБ АНБ. Минск. - 1996.

ЗАВИСИМОСТЬ СОСУДИСТЫХ ЭФФЕКТОВ ВАЗОАКТИВНЫХ СРЕДСТВ ОТ СЕКРЕЦИИ ЭНДОТЕЛИЕМ ОКСИДА АЗОТА

Сыренский А.В., Сонин Д.Л., Галагудза М.М.

*Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
г. Санкт-Петербург,
НИИ кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург*

Известно, что угнетение секреции оксида азота, продуцируемого сосудистым эндотелием, приводит к развитию стойкой артериальной гипертензии и сопровождается уменьшением растяжимости артериальных сосудов, которая препятствует избыточному растяжению гладких мышц сосудов и их ремоделированию [2-5]. Это определяет необходимость с одной стороны изучения возможности фармакологической коррекции недостаточной секреторной активности эндотелия, и с другой стороны, особенностей действия лекарственных средств при недостаточной секреции оксида азота.

Целью настоящей работы явилось изучение сосудистых эффектов бета-адреноблокаторов (пропранолол), адренопозитивных средств (клофелин) и антагониста кальция (верапамил) на динамические характеристики артериальных сосудов при интактном эндотелии и в условиях фармакологического торможения синтеза оксида азота.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на наркотизированных (уретан 800 мг/кг и натрия оксибутират 800 мг/кг) котах массой 2,5-3,5 кг в условиях миорелаксации и искусственной вентиляции легких. У животных производили лапаротомию, выделяли и пересекали участок брюшной аорты ниже отхождения почечных артерий. Центральный конец аорты соединяли со входом, а периферический – с выходом перфузионного насоса с регулируемой производительностью. Регистрировали: артериальное давление (АД) в сонной артерии, перфузионное давление (ПД) на входе в сосудистый регион задней четверти туловища (электроманометрами), частоту